

## Resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial

### Stand der Technik

#### a) Phasenreinheit

Calciumorthophosphate, insbesondere das  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tricalciumphosphat (TCP) sowie der Hydroxylapatit (HAP) werden seit den 60iger Jahren als sog. bioaktive und resorbierbare Knochenersatzwerkstoffe erprobt und eingesetzt. Hierüber existiert eine umfangreiche werkstofftechnische und biomedizinische Fachliteratur, für die hier beispielhaft auf die ausführliche Zusammenstellung von K. deGroot verwiesen sei: *Bioceramics of Calciumphosphates*, K.deGroot (Editor) CRC Press, Bota Raton, Fl. 1983, 1.

Die gute Bioverträglichkeit dieser Materialgruppe wird angesichts der weitgehenden chemischen Ähnlichkeit dieser Materialien zum anorganischen Bestandteil des Knochens, dem Hydroxylapatit verständlich. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der Pionierzeit der Forschung über diese Materialgruppe wird durch die oben zitierten Arbeit hinlänglich beschrieben:

Übereinstimmend wird über die gute Knochenverträglichkeit, die mehr oder weniger ausgeprägte Resorbierbarkeit und die sog. „Bioaktivität“ berichtet, worunter man die positive chemische Wechselwirkung dieser Calciumphosphate mit dem lebenden Knochen versteht, die sich in einer direkten, bindegewebslosen Verbundbildung mit dem Knochen äussert.

Bis heute sind die exakten Korrelationen zwischen den werkstofflichen und biologischen Eigenschaften dieser Materialien noch vielfältig ungeklärt, und erst in letzter Zeit gewinnt man Erkenntnisse über die Zuordnung der werkstofflichen, thermodynamischen und kristallographischen Eigenarten dieser Materialien zu den biologischen Reaktionen des Knochens.

Man geht bei Fremdkörperreaktionen des Knochens im allgemeinen davon aus, daß Partikel mit einer Korngröße kleiner 20 Mikrometer von Makrophagen (Freßzellen) auf-

genommen und abtransportiert bzw. verstoffwechselt werden (Phagozytose). Diese Vorgänge sind u.a. in den folgenden Veröffentlichungen angesprochen: Meachim et al. In *Biomaterials*, 3 (4) (1982) 213-219 und Sioholm et al. In *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 211 (3) (1979) 656-662.

In einer weiteren Arbeit berichtet deGroot (DeGroot et.al.: Die klinische Anwendbarkeit von Calciumphosphat Keramiken. Z.M.Fortbildung 75, 1985, 1938 – 1940) über den partikulären Zerfall von TCP in phagozytierbare Subpartikel, welche ins Lymphsystem gelangen können. Nach der Erfindung zugrundeliegenden Erkenntnissen haben diese Erscheinungen etwas mit dem Phasenbestand, der Phasenreinheit und dem Gefüge des damals untersuchten TCP-Materials zu tun. So besitzen nämlich die beiden wichtigsten TCP-Modifikationen, das  $\alpha$ - und das  $\beta$ -TCP, trotz ihrer chemischen Analogie unterschiedliche Löslichkeiten und insbesondere unterschiedliche Umwandlungsverhalten im biologischen Milieu. In zahlreichen TCP-Materialien kommen die beiden Modifikationen des Tricalciumphosphates gemeinsam vor, wobei in aller Regel Phasen mit geringerer Stabilität (Gitterenergie und Löslichkeit) an den Korngrenzen angereichert werden. Bei fortschreitender chemischer Lösung und biologischen Abbauprozessen derartiger heterogener Materialien zerfällt ein solcher Werkstoff in der von De Groot beschriebenen Weise. Dieser Zerfallsmechanismus ist wegen der Anreicherung von „Fremdphasen“ an den Korngrenzen der Hauptbestandteile des Materials selbst bei sehr geringen Phasenverunreinigungen wirksam. Hieraus folgt, daß derartige resorbierbare Implantatmaterialien sehr sorgfältig in phasenreiner Form synthetisiert werden müssen. Bei den dem Stande der Technik entsprechenden Materialien wird offensichtlich dieser Forderung nicht entsprochen. ( G. Bauer u. G. Hohnberger: Ursachen unterschiedlichen Verhaltens von bioaktiven Calcium Phosphatkeramiken im Organismus. cf (Ber. d .DKG) 66 (1989), 23-27)

b) Porosität

- Mikroporosität -

Unter Mikroporosität versteht man die mit bloßem Auge nicht mehr erkennbare Porosität eines keramischen Materials, d.h. Porenradien etwa kleiner gleich 20 Mikrometer (Römpf Chemie Lexikon, 7. Aufl. (1975), Franckh'sche Verlagshandlung), Stuttgart.

Neben der Phasenreinheit spielt die Art der Porenstruktur eines resorbierbaren Knochenersatzwerkstoffes eine wichtige Rolle.

Zunächst einmal ist festzustellen, daß die Erhöhung der Gefügeporosität die spezifische Oberfläche und damit auch die Resorbierbarkeit erhöht. Gleichzeitig erniedrigt sich die mechanische Festigkeit und die Neigung zum partikulären Zerfall nimmt zu.

Trotz dieses trivialen Zusammenhangs versucht man nach dem Stande der Technik eine möglichst hohe Resorptionsrate dadurch zu erreichen, daß man die innere Oberfläche des Materials durch Verwendung bzw. „Züchtung“ möglichst feinpartikulärer Gefügebestandteile mit möglichst schwacher Korn/Korn-Bindung einstellt. Erwartungsgemäß sind daher Biomaterialien nach dem Stand der Technik, welche auf hohe Resorptionsraten „gezüchtet“ werden, mechanisch so unvollkommen, daß sie im allg. nur für Anwendungen in Frage kommen, bei denen keine nennenswerten mechanischen Anforderungen gestellt werden. Die unkontrollierbare Zerlegung in mikroskopisch feine Subpartikel führt obendrein zur vermehrten Bildung von mehrkernigen Riesenzellen, was als ungünstige zelluläre Reaktion auf das betreffende Biomaterial angesehen werden muss.

Wünschenswert ist eine zügige, synchron mit der Restitution des neu gebildeten Knochen ablaufende Resorption des Implantates, ohne daß es dabei zu nennenswerten Zerlegungen des Gefüges kommt.

Nach dem Stande der Technik werden auch größere monolithische Formstücke aus derartigen mikroporösen Werkstoffen als Implantate eingesetzt, um größere Defekte des Knochens zu überbrücken. Dabei beobachtet man, daß bei solchen Aufbaumaterialien, bei denen lediglich mikroporöse Materialstrukturen vorliegen, nach oberflächlicher Resorption nach kurzer Zeit eine deutliche Stagnation der Resorptionsprozesse stattfindet und später sogar Abstoßungsprozesse auftreten können. Diese Erscheinungen sind nach der Erfindung zugrundeliegenden Erkenntnissen keineswegs auf die chemischen

Materialeigenschaften der fraglichen Calciumphosphate zurückzuführen, sondern es liegt folgender negativer Effekt zu Grunde: Die Mikroporosität dieser Materialien besitzt nämlich eine kapillare Saugwirkung auf die Flüssigkeiten in der Implantatumgebung. Hierdurch werden diese Flüssigkeiten bis ins Innere der Implantatmaterialien eingesaugt und verbleiben dort über längere Zeiträume, während die Außenbezirke des Implantates von neugebildetem Knochen umwachsen werden. Knochenstrukturen und Blutgefäße vermögen die innen liegenden Bereiche nicht zu durchdringen und für einen diffusiven Stoffaustausch sind die Diffusionsstrecken zu groß. So kann es im Inneren solcher „unerreichbaren“ Bezirke von monolithischen Implantatmaterialien zur Nekrose der zuvor durch die Kapillarität angesaugten Körperflüssigkeiten und Zellen kommen.

#### -Makroporosität –

Nach Römpf Chemie Lexikon, 7. Aufl. (1975), Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart, versteht man unter Makroporosität Porenradien größer gleich 20 Mikrometer.

Schon seit den 70er Jahren wurde die Möglichkeit untersucht, calciumphosphatische Implantatwerkstoffe mit einer offenen, durchgängigen Makroporosität einzusetzen. (K. Köster, H. Heide und R. König: Histologische Untersuchungen an der Grenzfläche zwischen Knochengewebe und Calciumphosphatkeramik usw., Z. Orthop. 115, (1977), 693 – 699.), um dem Knochen die Möglichkeit einer schnellstmöglichen Penetration zu schaffen .

Dieser Gesichtspunkt spielt bei zahlreichen, dem Stande der Technik entsprechenden Produkten eine Rolle. Allerdings besitzen derartige, dem Stande der Technik entsprechende, makroporöse Produkte gravierende Nachteile, die nachstehend diskutiert werden sollen:

- Eine der gängigen Methoden zur Erzeugung einer makroporösen Struktur besteht in der Zugabe von Porosierungsmitteln, welche z.B. in Form von Schäu-

men oder kugelförmigen Kunststoffen eingebracht werden, die beim Erstarren einer hydraulisch abbindenden Ausgangsmasse bzw. beim keramischen Brand kugelförmige Poren entstehen läßt.

Nachteilig bei dieser Porosierungsmethode ist, daß die Poren in der überwiegenden Zahl geschlossen sind. Sie stehen also für eine Penetration durch den einsprossenden Knochen nicht zur Verfügung und führen im Endeffekt nur zur Minderung der Festigkeit der Implantatregion.

Einen ähnlichen Effekt besitzen Porosierungsverfahren, die auf mannigfache Weise durch Ausbrennen unregelmäßig geformter organischer „Spacer – Materialien“ erzielt werden. Gängig sind in der keramischen Technologie z.B. Sägespäne. Hierbei und bei zahlreichen ähnlichen Porosierungsmedien entstehen unregelmäßig verteilte Porenformen und -größen, die man als statistische Porosität bezeichnen kann. Sie werden in der keramischen Technologie zur Gewichtseinsparung der betreffenden Materialien und zur Verbesserung der Wärmedämmung eingesetzt. Auch bei Biomaterialien nach dem Stande der Technik werden in Anlehnung an diese Verfahren solche statistischen Porositäten benutzt. Für diesen Zweck sind sie allerdings aus folgenden Gründen gänzlich ungeeignet: Statistische Porositäten enthalten eine große Bandbreite der Porenradien-Verteilung und insbesondere auch zahlreiche geschlossene Poren sowie Porengänge mit „dead ends“, die sich nicht für eine homogene und vollständige Penetration durch Knochen eignen.

Aufbauend auf dieser Erkenntnis wird heute noch eine weitere Art von Porenstrukturen verwendet, die aus biogenen Produkten gewonnen wird. Es handelt sich hierbei entweder um einen sog. spongiösen Knochen z.B. aus Rinderknochen, der durch einen mehr oder weniger vollständigen Entzug der Eiweißbestandteile für diesen Zweck als Implantatmaterial konditioniert wird. Ferner nutzt man die porösen Strukturen von Korallen und bestimmten Algen um - unter Hinweis auf die biogene Entstehung - scheinbar optimale Porenstrukturen zu gewinnen. Abgesehen von den chemisch fragwürdigen Eigenschaften solcher Stoffe (z.B. undefinierte chemische Zusammensetzungen und immunologische

Probleme bei Rinderknochen usw. sowie völlig andere Chemismen, wie die des Knochens bei Verwendung von Algen und Korallen), so kann man auch diesen Porenstrukturen aus prinzipiellen Gründen keine besonders günstige Eignung zubilligen: Zunächst einmal kann festgestellt werden, daß die genannten Porenstrukturen als Endprodukte eines kybernetischen Anpassungsprozesses in den jeweiligen Ursprungsorganismen zwar optimal angepasste Systeme gebildet haben, die aber mit den biomechanischen Anforderungen im Implantatlager nichts mehr zu tun haben. (In einem solchen Biomaterial kann sich Knochen zwangsläufig nur in den offenen Porenräumen bilden, die in dem Ursprungsorganismus Löcher waren, d.h. eben nicht biofunktionelle Belastungszonen. Es kann also bestenfalls das „Negativ einer funktionellen Knochenstruktur entstehen.) Sieht man einmal von diesen mehr „philosophischen“ Gründen ab, so sprechen gegen solche Strukturen auch die grundlegenden Argumente gegen „statistische Porositäten“: Einwachsende Knochenstrukturen werden auch bei solchen biogenen Porenstrukturen z.B. durch zu kleine Poren behindert oder die einsprossenden Osteonen werden durch zahlreiche Richtungswechsel an einer möglichst schnellen biofunktionellen, lamellären Ausrichtung gehindert. Hierdurch wird die Bildung eines ungeregelt wachsenden „woven bones“ geradezu provoziert.

Die Erfindung betrifft nun ein resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial (Augmentat-Werkstoff) auf Basis von porösem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP).

Bei dem erfindungsgemäßen Aufbaumaterial können die Makroporen für sich gesehen mit etwa 35 % zur Gesamtporosität, (d.h. Mikroporosität + Makroporosität) des Materials beitragen. Trotz der hohen Gesamtporosität von über 50 %, ist die Festigkeit dieses Implantatmaterials verglichen mit einer statistischen Porosität gleicher Größenordnung noch so hoch, daß Implantatstücke immer noch sehr gut handhabbar sind. Es handelt sich hierbei jedoch zweifellos um so geringe Festigkeiten, daß funktionelle Festigkeiten der Implantatstellen ohne zusätzliche mechanische Stützeinrichtungen, wie z. B. einen „fixateur externe“ oder die bekannten Verschraubungen mit Platten usw. in vielen Fällen unmittelbar nach der Implantation unumgänglich sind. Einer der entscheidenden Vorteile des erfindungsgemäßen Aufbaumaterials ist jedoch, daß die Vernetzung der

Implantatstruktur mit funktionell ausgerichteten und räumlich vernetzten Knochenstrukturen sehr zügig vonstatten geht, so daß im Vergleich mit anderen Implantatmaterialien, welche dem Stand der Technik entsprechen, eine sehr rasche Wiederherstellung der funktionellen Belastbarkeit der Implantatzone erreicht wird. Hierdurch wird die naturgemäß geringe Festigkeit calciumphosphatischer Werkstoffe allein durch die erfindungsgemäße Makroporenstruktur kompensiert. Bereits während der Penetrationsphase derartiger Strukturen sorgen die einsprossenden, in ihrer funktionellen Ausrichtung an die Belastungsverhältnisse bereits angepassten Osteonen für eine rasche Versorgung des gesamten Implantatbereiches mit Gefäßen und damit für eine zügige Resorption des erfindungsgemäßen Aufbaumaterials, wobei simultan sehr rasch ein biofunktionell belastbarer Zustand erreicht wird. Der allgemeinen Forderung nach einer schnellstmöglichen Restitution der Implantatstelle entspricht das erfindungsgemäße Knochenersatz- und Aufbaumaterial allein durch die beschriebenen Merkmale hinsichtlich

- der Phasenreinheit
- der Mikroporosität und
- der funktionsangepassten Makroporosität

in idealer Weise. Diese positiven Faktoren lassen sich noch steigern, indem die erfindungsgemäßen Implantatmaterialien mit den wachstumsfördernden Bestandteilen des Patientenblutes, dem sog. platelet rich plasma, bzw. sog. bone morphogenic proteins kombiniert werden. Dies kann z.B. dadurch geschehen, daß die mikro- und makroporösen Räume der Implantatmaterialien unmittelbar vor der Operation mit flüssig eingesetzten Zubereitungen der wachstumsfördernden Medien getränkt werden.

Weitere Gesichtspunkte der Lösung der technischen Aufgaben und Vorteile des erfindungsgemäßen Knochenersatz- und Aufbaumaterials sind im folgenden zusammengestellt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Aufbaumaterial, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die chemische und kristalline Reinheit, der Gefügeaufbau, die Mikroporosität und die

Makroporosität des Augmentat-Werkstoffs eine zügige, von Fremdkörperreaktionen freie, biochemisch orientierte Integration und Resorption im Knochen ermöglichen.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß das Material zu mindestens 99,5 % aus reinem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) besteht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch herstellbar sein, daß man  $\beta$ -Tricalciumphosphats ( $\beta$ -TCP) mindestens 2-mal und insbesondere mindestens 3-mal brennt und die Entstehung der thermodynamisch stabilen Nachbarphasen des  $\beta$ -TCP verhindert.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch herstellbar sein, daß man

- (i) ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren Brennrückstand theoretisch chemisch reines Tricalciumphosphat als zusammengesintertes Vorsynthese-Produkt ergibt, und dieses Vorsynthese-Produkt pulverisiert,
- (ii) gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) brennt und das anfallende Material pulverisiert und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,
- (iii) das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlinge einem keramischen Endbrand unterwirft und
- (iv) die gepreßten oder gebrannten Rohlinge mit Röhrenporen versieht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch herstellbar sein, daß man

- (i) von einem Vorsynthese-Produkt ausgeht, das dadurch erhältlich ist, daß man ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren

Brennrückstand theoretisch chemisch reines Tricalciumphosphat als zusammengesintertes Vorsynthese-Produkt ergibt und dieses Vorsynthese-Produkt pulverisiert,

- (ii) gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) brennt und das anfallende Material pulverisiert und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,
- (iii) das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlinge einem keramischen Endbrand unterwirft und
- (iv) die gepreßten oder gebrannten Rohlinge mit Röhrenporen versieht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch erhältlich sein, daß man bei einer Temperatur unterhalb 1200 °C im Zustandsgebiet von  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) brennt.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch erhältlich sein, daß man bei Stufe (ii) und/oder Stufe (iii) 1 bis 50 Gew.-%, insbesondere 1 bis 25 Gew.-% Phosphatpulver einsetzt (bezogen auf das Gesamtgewicht von Phosphatpulver und bereits gebranntem Material).

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß das Sintergefüge eine einheitliche, durchgängige Mikroporosität mit Porenweiten im Bereich von 2 bis 15  $\mu\text{m}$  und insbesondere 4 bis 10  $\mu\text{m}$  aufweist und/oder die Matrix des Augmentat-Werkstoffs bis zur Mikroporosität dichtgesintert ist, insbesondere im Sintergefüge lose gebundene und/oder phagozytierbare Mikropartikel mit einem Durchmesser von höchstens 15  $\mu\text{m}$  fehlen.

Sehr günstige zelluläre Reaktionen beobachtet man nun, wenn das Knochenersatzmaterial über die erfindungsgemäßen Gefügeparameter verfügt: Durch den später zu dis-

kutierenden Herstellungsgang zeichnet sich das erfindungsgemäße Material durch eine offene, interkonnektierende Mikroporosität mit Porenweiten zwischen 2 bis 15 µm aus. Die keramische Matrix selbst stellt ein Netzwerk von dichten fest miteinander versinterten Strukturelementen dar, bei dem lose eingebundene Subpartikel fehlen, die durch die Zellaktivitäten herausgelöst werden könnten.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial durch eine Mikroporosität von 20 Vol.-% oder mehr, vorzugsweise von 20 bis 40 Vol.-%, und insbesondere 30 Vol.-% oder mehr der Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität) gekennzeichnet sein.

Charakteristisch bei dem erfindungsgemäßen Mikrogefüge sind ausserdem die abgerundeten Oberflächen der gefügebildenden Strukturelemente (vgl. Fig. 1), die sich gegenüber den lebenden Zellen im Implantatlager besonders günstig verhalten, da hierdurch mechanisch induzierte Reizungen des Lagergewebes weitgehend vermieden werden. Diese abgerundeten Gefügeelemente bewirken ausserdem eine Stress- und Spannungsminimierung im werkstofftechnischen Sinne, so daß die erfindungsgemäßen Werkstoffe trotz ihrer verhältnismäßig hohen Mikroporosität von mehr als 30 Vol.% ein Optimum an mechanischer Festigkeit aufweisen.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch erhältlich sein, daß man den gepreßten Rohling mit Hilfe einer gegebenenfalls mehrteiligen Preßform mit Röhrenporen versieht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch erhältlich sein, daß man den gebrannten Rohling durch Fräsen oder Bohren mit Röhrenporen versieht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß das Aufbaumaterial in Blockform vorliegt, wobei jeder Block mit 2- oder 3-dimensional orientierten makroskopischen Röhrenporen durchzogen ist, die jeweils senkrecht zur Blockoberfläche oder einer gedachten und durch den Block gelegten oder an den Block angelegten Ebene stehen und ein interkonnektierendes System aus Röhrenporen bilden.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß sich ein für eine Implantation vorgesehener Block mit seinen Röhrenporen für eine Implantation oder bei einer der Implantation vorhergehenden Bearbeitung derart ausrichten läßt, daß wenigstens eine Orientierungsrichtung der Röhrenporen einer biomechanisch oder biofunktionell vorgesehenen Wachstumsrichtung entspricht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial durch Röhrenporen mit Radien im Bereich von 100 bis 2000 µm und insbesondere 500 bis 2000 µm gekennzeichnet sein.

- ↗ Im Gegensatz zum Stand der Technik ist das erfindungsgemäße Knochenersatz- und Aufbaumaterial mit einer sehr regelmäßig ausgerichteten Röhrenporosität ausgestattet, welche mit Radien vorzugsweise zwischen 500 und 2000 µm optimale Größenverhältnisse für das Einsprossen von Osteonen aufweist. Derartige parallel angeordnete Poren durchziehen die erfindungsgemäßen Materialien in mindestens zwei, in besonderen Anwendungsfällen sogar drei senkrecht aufeinander stehenden Röhrensystemen. Zur optimalen Anpassung an die funktionelle Aufgabe sollte eine der Röhrenausrichtungen bei der Implantation mit der Hauptwachstumsrichtung des randständigen Wirtsknochens übereinstimmen. Da die senkrecht aufeinander stehenden Poresysteme der erfindungsgemäßen Implantatmaterialien in allen Ebenen interkonnektieren, vernetzen sich die einsprossenden Knochenstrukturen sehr rasch zu einem gut vaskularisierten räumlichen Netz von tragfähigen Knochenstrukturen. Hierdurch stellt das erfindungsgemäße Knochenaufbaumaterial im wahrsten Sinne des Wortes ein optimales Leitschiensystem dar.
- ↗ Damit stimmen überein Untersuchungen von Klawitter et al. (Klawitter, J.J. et al.: An Evaluation of Bone Growth into Porous High Density PE. J.Biomed.Res.10:311, 1976) wonach die kleinsten funktionellen Bauelemente des Knochens, die Osteonen, d.s. schlauchartige Strukturen mit kompletten Versorgungsorganen für die Erhaltung der Lebensfunktionen, nur durch Porengänge einwachsen können, die wenigstens 100 µm Porenweite aufweisen. Kleinere Poresysteme lassen eine biofunktionelle Penetration mit lebendem Knochen nicht zu. Hieraus folgt, daß Biomaterialien mit statistischen Po-

rensystemen, wie sie dem heutigen Stande der Technik entsprechen, keine befriedigende Lösung sein können.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß die Röhrenporen das in Blockform vorliegende Aufbaumaterial in einem definierten gegenseitigen Abstand durchdringen, insbesondere in einem Abstand, der einer Wandstärke von nicht mehr als 1500 bis 4000  $\mu\text{m}$  und insbesondere 2000 bis 3000  $\mu\text{m}$  entspricht.

10 Nach weiteren der Erfindung zugrundeliegenden Untersuchungen liegen bei monolithischen Materialstrukturen, die lediglich über eine Mikroporosität verfügen, die kritischen Materialstärken oberhalb 3 - 4 mm. Ist die Wandstärke geringer, so können die Körperflüssigkeiten durch diffusive Prozesse mit dem lebenden Umgebungsgewebe ausgetauscht werden, so daß keine nekrotischen Prozesse stattfinden.

15 Die zuvor im Abschnitt „Mikroporosität“ abgeleitete Forderung nach Wandstärken von höchstens 3 bis 4 mm wird in dem erfindungsgemäßen, definiert makroporösen Material dadurch erfüllt, daß die Röhrenporen so eng angelegt sind, daß die Materialstärken an keiner Stelle größer als etwa 3 mm sind.

20 Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial durch eine Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität) von mehr als 50 Vol.-% gekennzeichnet sein kann.

25 Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial durch eine Makroporosität von 25 bis 50 Vol.-% und insbesondere 30 bis 40 Vol.-% der Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität) gekennzeichnet sein.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß es sich bei der Blockform um eine einfache geometrische Form handelt, insbesondere die eines Würfels, Quaders, Kegels, Konus oder einer Scheibe.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß es sich um Halbzeug handelt, insbesondere zur mechanischen Nachbearbeitung, vorzugsweise für eine individuelle Anpassung bei einem Knochendefekt in der Mund- oder Kieferheilkunde, der orthopädischen Chirurgie oder der Unfallchirurgie.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß das Material nur bis zu einem Grad verdichtet ist, insbesondere gebrannt oder gesintert ist, daß es mit dem Arzt zur Verfügung stehenden Werkzeugen bearbeitet werden kann, insbesondere mit einer Raspel, einer Feile, einem Skalpell oder einem zahnärztlichen Instrument.

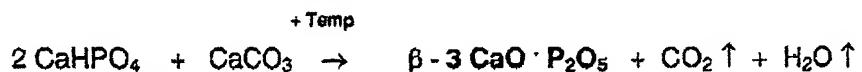
Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß es mit Hilfe eines medizinischen CAD/CAM-Verfahrens in die Form einer Individualprothese gebracht worden ist.

Nachstehend wird die Erfindung durch Figuren und Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 das Mikrogefüge eines erfindungsgemäßen Augmentat-Werkstoffs,
- Fig. 2a bis 2d Beispiele für erfindungsgemäße Augmentate als Halbzeuge,
- Fig. 3a ein erfindungsgemäßes Alveolar-Augmentat,
- Fig. 3b ein erfindungsgemäßes Augmentat für einen Trepanationsverschluß und
- Fig. 3c ein erfindungsgemäßes Augmentat als Sinuslift.

### Ausführungsbeispiele

1. Nach einer vorteilhaften Ausführungsart lässt sich das erfindungsgemäße keramische Implantatmaterial aus den beiden anorganischen Materialien Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat aus stöchiometrischen Mischungen durch Sinterung gemäß der Formel



synthetisieren.

Die Synthese erfolgt bei Temperaturen unterhalb 1200°C im Zustandsgebiet des  $\beta$ -TCP. Zur Vermeidung der Entstehung unerwünschter Nebenphasen wie die des  $\alpha$ -TCP, von amorphen Phasen sowie von Hydroxylapatit erfolgt die Rektifizierung des Materials durch mehrfaches Sintern im o.a. Temperaturbereich.

2. Die Formgebung des erfindungsgemäßen Implantatmaterials erfolgt nach einer vorteilhaften Weise, indem man aus dem phasenreinen TCP-Pulver lange zylindrische Rohlinge presst, diese bei  $T < 1200^\circ\text{C}$  brennt und die so gewonnenen Rohlinge mittels spanabhebender Verfahren (Fräsen, Drehen und Bohren) in die gewünschte Form bringt
3. Die Erzeugung handhabbarer Implantate aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterial kann nach einer vorteilhaften Ausführungsart in Form von stangenartigen zylindrischen, quaderförmigen, würfelförmigen sowie anderen Halbzeugen hergestellt werden, welche vom Operateur mit geeigneten Werkzeugen (Feilen, Raspeln, Sägen usw.) in die gewünschte Form gebracht werden können (vgl. Fig. 2) Diese Halbzeuge können durch übliche Presstechniken aus Pulvern, aber auch durch Gießtechniken, wie sie in der Keramik üblich sind gefertigt werden. Die Er-

zeugung der erfindungsgemäßen Röhrenporosität wird nach dem keramischen Brand dieser Formteile durch Bohren und Fräsen erzeugt.

Sie kann aber auch durch Pulverpressen in mehrteiligen Pressformen erfolgen

4. Spezielle Implantate aus dem erfindungsgemäßen Material, welche in bestimmten Anwendungsfeldern eingesetzt werden, können in großer Stückzahl in standardisierten Größenabstufungen aus Rohlingen durch z.B. spanabhebende Methoden gefertigt werden. Einige vorteilhafte Ausführungsarten sind in den Fig. 3a –c dargestellt. Z.B. zeigt die Fig. 3a ein sog. Alveolar-Augmentat für die Auffüllung einer Alveole nach Extraktion eines Zahnes, Fig. 3b eine konische Scheibe, die zum Verschluß einer Trepanationsöffnung des Schäeldaches dient, Fig. 3c zeigt eine vorteilhafte Ausführungsart eines flachen Augmentates zur Unterfütterung b.z.w. Anhebung eines atrophierten Kieferkamms, sog. Sinuslift.
5. Es wurden 2 Mol Calciumhydrogenphosphat und 1 Mol Calciumcarbonat als Pulver gemischt, zu einem Formkörper verpreßt, in einen Keramikiegel überführt und bei 1100 °C 24 Stunden gesintert. Der Sinterkörper wurde gebrochen und gemahlen, mit 1 % einer unreaktierten pulverförmigen Mischung der oben angegebenen Rezeptur versetzt und mit ihr innig vermischt. Danach wurde das Gemisch zu einem Formkörper verpreßt und bei 1100 °C nochmals 24 Stunden gesintert. Nach dem Abkühlen wurde der erhaltene Sinterkörper mechanisch bearbeitet und in eine Form gemäß Fig. 2e gebracht. Das Formteil wurde abschließend nochmals 24 Stunden bei 950 °C gebrannt.

## 6. Experimentelle Ergebnisse

Der erfolgreiche Entwicklungsschritt zu Erreichung von phasenreiner  $\beta$ -TCP-Keramik wird durch zwei Röntgenaufnahmen (Abb. 4a, 4b ...) dokumentiert. Abbildung 4a zeigt das Material nach dem ersten Sinterbrand. Deutlich ist noch ein Restreflex von Hydroxylapatit (Pfeil) erkennbar. Die Charge wurde nach einem ersten Sinterbrand erneut zerkleinert, homogenisiert und wiederum kompaktiert. Dem Material wurde kein unreagierter Ausgangsstoff zugesetzt. Das Röntgenpulverdiffraktogramm zeigt nach diesem zweiten Sinterbrand noch immer einen Restreflex von Hydroxylapatit.

Anhand eines zweiten Beispiels sei belegt, wie die Fremdphase Hydroxylapatit durch Zugabe von unreagierter Ausgangsmasse zu einer einmal gebrannten  $\beta$ -TCP-Charge überraschenderweise nicht mehr erkennbar ist. Die Charge K 286 weist nach dem ersten Sinterbrand deutlich einen HA-Reflex bei ca.  $31,7^\circ 2\theta$  auf. Nach erneutem Pulverisieren des vorsynthetisierten Materials und vermischen mit unreagiertem Phosphatpulver wurde auch dieses Material einem zweiten Sinterbrand unterworfen. In Abbildung 5b ist kein Reflex von HA mehr erkennbar.

Hier kann somit eindrucksvoll belegt werden, dass die Bildung von HA durch dessen Auflösung in der Schmelze nach Zugabe von unreagiertem Material bei gleichzeitiger Keimbildungserleichterung durch das bereits vorhandene  $\beta$ -TCP vollständig unterdrückt wird.

17

26. November 2001/ch

Unser Zeichen: 10827  
Internationale Patentanmeldung PCT/EP 00/08 382  
auf Basis von DE 199 40 717.7  
Curasan AG  
Heide et al.;  
resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial

**Patentansprüche**

1. Resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial (Augmentat-Werkstoff) auf Basis von porösem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP), dadurch herstellbar, daß man

(a) ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren Brennrückstand theoretisch chemisch reines Tricalciumphosphat ergibt, und

(b) die gebrannten Rohlinge mit Röhrenporen versieht,

dadurch gekennzeichnet,  
daß man  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) mindestens 2-mal und insbesondere mindestens 3-mal brennt und die Entstehung der thermodynamisch stabilen Nachbarphasen des  $\beta$ -TCP verhindert,  
indem man

✓ 18

- (i) das gemäß Stufe (a) anfallende Vorsynthese-Produkt pulverisiert,
- (ii) gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (a) brennt und das anfallende Material pulverisiert und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,
- (iii) das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (a) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlinge einem keramischen Endbrand unterwirft und
- (iv) die gepreßten oder gebrannten Rohlinge, die zu mindestens 99,5 % aus reinem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) bestehen, Stufe (b) unterwirft.

22. Oktober 2001/hl

Unser Zeichen: 10827  
Internationale Patentanmeldung PCT/EP 00/08 382  
auf Basis von DE 199 40 717.7  
Curasan AG  
Heide et al.;  
resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial

Patentansprüche

1. Resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial (Augmentat-Werkstoff) auf Basis von porösem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP), dadurch herstellbar, daß man  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) mindestens 2-mal und insbesondere mindestens 3-mal brennt und die Entstehung der thermodynamisch stabilen Nachbarphasen des  $\beta$ -TCP verhindert, indem man
  - (i) ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren Brennrückstand theoretisch chemisch ~~reines Tricalciumphosphat als Vorsynthese Produkt er~~

70  
17

~~gibt, und dieses Vorsynthese-Produkt pulverisiert.~~

- (ii) ~~gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) brennt und das anfallende Material pulverisiert und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,~~
- (iii) ~~das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlinge einem keramischen Endbrand unterwirft und~~
- (iv) ~~die gepreßten oder gebrannten Rohlinge, die zu mindestens 99,5 % aus reinem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) bestehen, mit Röhrenperlen versieht.~~

2. Aufbaumaterial nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß die chemische und kristalline Reinheit, der Gefügeaufbau, die Mikroporosität und die Makroporosität des Augmentat-Werkstoffe eine zügige, von Fremdkörperreaktionen freie, biochemisch orientierte Integration und Resorption im Knochen ermöglichen.
3. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch herstellbar, daß man
  - (i) von einem Vorsynthese-Produkt ausgeht, das dadurch **erhältlich** ist, daß man ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren Brennrückstand theoretisch chemisch reines Tricalciumphosphat als Vorsynthese-Produkt ergibt und dieses Vorsynthese-

Produkt pulverisiert,

- (ii) gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) brennt und das anfallende Material pulverisiert und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,
- (iii) das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlinge einem keramischen Endbrand unterwirft und
- (iv) die gepreßten oder gebrannten Rohlinge mit Röhrenporen versieht.

4. Aufbaumaterial nach Anspruch 1 oder 3, dadurch **erhältlich**, daß man bei einer Temperatur unterhalb 1200 °C im Zustandsgebiet von  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) brennt.

5. Aufbaumaterial nach einem der Ansprüche 1,3 oder 5, dadurch **erhältlich**, daß man bei Stufe (ii) und/oder Stufe (iii) 1 bis 50 Gew.-%, insbesondere 1 bis 25 Gew.-% Phosphatpulver einsetzt (bezogen auf das Gesamtgewicht von Phosphatpulver und bereits gebranntem Material).

6. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Sintergefüge eine einheitliche, durchgängige Mikroporosität mit Porenweiten im Bereich von 2 bis 15  $\mu\text{m}$  und insbesondere 4 bis 10  $\mu\text{m}$  aufweist und/oder die Matrix des Augmentat-Werkstoffs bis zur Mikroporosität dichtgesintert ist, insbesondere im Sintergefüge lose gebundene

22  
19

und/oder phagozytierbare Mikropartikel mit einem Durchmesser von höchstens 15  $\mu\text{m}$  fehlen.

7. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Mikroporosität von 20 Vol.-% oder mehr, vorzugsweise von 20 bis 40 Vol.-%, und insbesondere von 30 Vol.-% oder mehr, bezogen auf Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität).
8. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **erhältlich**, daß man den gepressten Rohling mit Hilfe einer gegebenenfalls mehrteiligen Preßform mit Röhrenporen versieht.
9. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **erhältlich**, daß man den gebrannten Rohling durch Fräsen oder Bohren mit Röhrenporen versieht.
10. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Aufbaumaterial in Blockform vorliegt, wobei jeder Block mit 2- oder 3-dimensional orientierten makroskopischen Röhrenporen durchzogen ist, die jeweils senkrecht zur Blockoberfläche oder einer gedachten und durch den Block gelegten oder an den Block angelegten Ebene stehen und ein interkonnektierendes System aus Röhrenporen bilden.
11. Aufbaumaterial nach Anspruch 10, dadurch **gekennzeichnet**, daß sich ein für eine Implantation vorgesehener Block mit seinen Röhrenporen für eine Implantation oder bei einer der Implantation vorhergehenden Bearbeitung derart ausrichten läßt, daß wenigstens eine Orientierungsrichtung der Röhrenporen einer

23  
20

biomechanisch oder biofunktionell vorgesehenen Wachstumsrichtung entspricht.

12. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch Röhrenporen mit Radien im Bereich von 100 bis 2000  $\mu\text{m}$  und insbesondere 500 bis 2000  $\mu\text{m}$ .
13. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **durch gekennzeichnet**, daß die Röhrenporen das in Blockform vorliegende Aufbaumaterial in einem definierten gegenseitigen Abstand durchdringen, insbesondere in einem Abstand, der einer Wandstärke von nicht mehr als 1500 bis 4000  $\mu\text{m}$  und insbesondere 2000 bis 3000  $\mu\text{m}$  entspricht.
14. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität) von mehr als 50 Vol.-%.
15. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Makroporosität von 25 bis 50 Vol.-% und insbesondere 30 bis 40 Vol.-%, bezogen auf Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität).
16. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **durch gekennzeichnet**, daß es sich bei der Blockform um eine einfache geometrische Form handelt, insbesondere die eines Würfels, Quaders, Kegels, Konus oder einer Scheibe.
17. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **durch gekennzeichnet**, daß es sich um Halbzeug handelt, insbesondere zur mechanischen Nachbearbeitung, vorzugsweise für eine individuelle Anpassung bei einem Knochendefekt in der

24  
21

Mund- oder Kieferheilkunde, der orthopädischen Chirurgie oder der Unfallchirurgie.

18. Aufbaumaterial nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Material nur bis zu einem Grad verdichtet ist, insbesondere gebrannt oder gesintert ist, daß es mit dem Arzt zur Verfügung stehenden Werkzeugen bearbeitet werden kann, insbesondere mit einer Raspel, einer Feile, einem Skalpell oder einem zahnärztlichen Instrument.
19. Aufbaumaterial nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß es mit Hilfe eines medizinischen CAD/CAM-Verfahrens in die Form einer Individualprothese gebracht worden ist.

25

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Die Erfindung betrifft ein resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial (Augmentat-Werkstoff) auf Basis von porösem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP).